

Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией

М.М. Дамиров^{✉1}, О.Б. Юрченко¹, Н.В. Боровкова^{1,2}, А.П. Иерусалимский¹, М.В. Сторожева¹, Г.А. Нефедова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В последние десятилетия отмечается рост частоты внутриматочной патологии (ВМП): гиперплазии и полипов эндометрия, субмукозной миомы матки (СМММ) и других заболеваний, которые диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста. В патогенезе ВМП важную роль играет нарушение баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток.

Цель. Изучение и оценка белков-регуляторов апоптоза и пролиферации клеток у больных репродуктивного возраста с различной ВМП.

Материалы и методы. Материалом исследования явились данные комплексного обследования 87 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 43,8±3,27 года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г. с различной ВМП. Всем женщинам проведено общеклиническое и комплексное инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов малого таза; гистероскопия и/или гистерорезектоскопия с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия, а также морфологическое исследование биоптатов). В плазме крови определяли концентрацию белков, участвующих в активации внешнего пути апоптотической гибели клеток: растворимый Fas; растворимый Fas-лиганд; лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли. Также исследовали содержание факторов роста: основного фактора роста фибробластов, фактора роста гепатоцитов и фактора стволовых клеток. Проведен мультиплексный анализ на платформе Luminex 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel. В зависимости от результатов морфологического исследования больные распределены на 4 группы: 1-ю группу составили 20 (22,9%) пациенток, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия (ГЭ) без атипии; во 2-ю группу вошли 44 (50,6%) больных с полипами эндометрия (ПЭ); в 3-й группу отнесены 16 (18,4%) пациенток с сочетанным поражением – ПЭ на фоне ГЭ без атипии; 4-ю группу составили 7 (8,0%) женщин с СМММ, у которых диагностирована СМММ 0–II типа в соответствии с Европейской гистероскопической классификацией субмукозных узлов с размером узла до 3,5 см. В группу сравнения для оценки показателей апоптоза лимфоцитов крови включены 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. У пациенток с ГЭ без атипии и ПЭ имеет место нарушение регуляции клеточного гомеостаза за счет изменения баланса факторов апоптоза и пролиферации клеток. Снижение концентрации факторов, инициирующих апоптоз на фоне увеличения растворимого Fas, играющего роль «ловушки», сопровождается нарушением индукции программируемой гибели клеток эндометрия. При этом снижение факторов, активирующих апоптоз клеток, может быть обусловлено снижением факторов роста, участвующих в процессах физиологической регенерации. У пациенток с СМММ изменений регуляции апоптотической гибели клеток не выявлено, в то же время отмечается снижение фактора роста стволовых клеток.

Заключение. Комплексное применение инструментальных методов способствует повышению точности диагностики различных нозологических форм ВМП. Анализ полученных результатов является основанием для продолжения исследований у больных с разными видами ВМП после проведенного оперативного лечения и восстановления менструального цикла на этапе амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: внутриматочная патология, гиперплазия и полипы эндометрия, субмукозная миома матки, апоптоз, гистерорезектоскопия

Для цитирования: Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Боровкова Н.В., Иерусалимский А.П., Сторожева М.В., Нефедова Г.А. Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией. Гинекология. 2025;27(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203068

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В последние десятилетия наметилась отчетливая тенденция к значительному возрастанию частоты различной внутриматочной патологии (ВМП), которую диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста [1–4]. ВМП –

условное обозначение большой группы заболеваний, возникающих в полости матки, включающее в себя гиперплазию и полипы эндометрия, субмукозную миому матки (СМММ) и др. [1, 5]. Нередко эти заболевания встречаются в различном сочетании у 1 пациентки [2, 4, 5]. Данную патологию отличает

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. научным отд-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: damirov@inbox.ru

Юрченко Оксана Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Боровкова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. научным отд-нием биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Иерусалимский Александр Петрович – мл. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Сторожева Майя Викторовна – науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Нефедова Галина Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

[✉]Mikhail M. Damirov – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: damirov@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6289-8141

Oksana B. Yurchenko – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-3888-4345

Natalya V. Borovkova – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-8897-7523

Alexandr P. Ierusalimskiy – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0009-0001-6338-3155

Mayya V. Storozheva – Res. Officer, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-1927-2404

Galina A. Nefedova – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-8452-8499

Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study

Mikhail M. Damirov^{✉1}, Oksana B. Yurchenko¹, Natalya V. Borovkova^{1,2}, Alexandr P. Ierusalimskiy¹, Mayya V. Storozheva¹, Galina A. Nefedova¹

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. In recent decades, the frequency of intrauterine pathology (IUP) has increased: endometrial hyperplasia and polyps, submucous uterine fibroids (SMUF), and other conditions that affect 38–72% of women of reproductive age. An imbalance in cell proliferation, differentiation, and death plays an important role in the pathogenesis of IUP.

Aim. To study and assess proteins regulating cell apoptosis and proliferation in patients of reproductive age with various IUPs.

Materials and methods. We analyzed the comprehensive examination data of 87 women of reproductive age (mean age 43.8 ± 3.27 years) undergoing inpatient treatment at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine from 2023 to 2024 with various IUPs. All patients underwent a general clinical and comprehensive instrumental examination (pelvic ultrasound, hysteroscopy, and/or hysteroscopy with separate diagnostic curettage of the endocervix and endometrium and morphological examination of biopsy specimens). Plasma concentrations of proteins activating the external pathway of apoptotic cell death were measured: soluble Fas, soluble Fas ligand, and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. The growth factor levels were also measured: the main fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor, and stem cell factor. A multiplex analysis was performed on the Luminex 200 platform (xMAP technology) using the MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel reagent kit. Based on the results of the morphological examination, patients were divided into four groups: Group 1 included 20 (22.9%) patients diagnosed with endometrial hyperplasia (EH) without atypia based on histological examination; Group 2 included 44 (50.6%) patients with endometrial polyps (EP); Group 3 included 16 (18.4%) patients with EP and concomitant EH without atypia; Group 4 included 7 (8.0%) patients with type 0–II SMUF according to the European Society of Hysteroscopy Classification of Submucous Fibroids with a node size of up to 3.5 cm. The comparison group for assessing the apoptosis of blood lymphocytes included 20 healthy females (HW) of reproductive age.

Results. In patients with EH without atypia and EP, dysregulation of cellular homeostasis was observed due to a change in the balance of factors of cell apoptosis and proliferation. A decrease in the concentration of apoptosis trigger factors and an increase in soluble Fas, which functions as a "trap," is associated with abnormal induction of programmed death of endometrial cells. Also, the decrease in factors activating cell apoptosis may be due to decreased growth factors involved in physiological regeneration. In patients with SMUF, no changes in the regulation of apoptotic cell death were detected, while a decrease in stem cell growth factor was noted.

Conclusion. The comprehensive use of instrumental methods improves the accuracy of diagnosis of various nosological forms of IUP. The analysis of the results supports further studies in patients with various types of IUP after surgical treatment and restoration of the menstrual cycle during the outpatient follow-up.

Keywords: intrauterine pathology, endometrial hyperplasia and polyps, submucous uterine fibroids, apoptosis, hysteroscopy

For citation: Damirov MM, Yurchenko OB, Borovkova NV, Ierusalimskiy AP, Storozheva MV, Nefedova GA. Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203068

сложность клинической диагностики, а также возможность развития в матке неопластического процесса [2, 6]. Риск возникновения злокачественной трансформации у больных с ВМП существенно возрастает при наличии коморбидной патологии и колеблется от 2,5 до 57% [1, 7].

Важная роль в патогенезе разных нозологических форм ВМП принадлежит нарушению баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток [8, 9]. Показано, что чем больше выражена степень пролиферации, тем значительнее отмечается снижение экспрессии маркеров апоптоза [10, 11]. При различных видах ВМП недостаточно изучено изменение разных факторов апоптоза как по внешнему, так и по внутреннему пути развития. Отмечено, что изменение концентрации гормонов, интерлейкинов, некоторых цитокинов может как подавлять, так и стимулировать апоптоз клеток [12, 13]. Следует также учитывать и другие факторы, влияющие на самоуничтожение клетки [14, 15]. Вместе с тем указанные изменения не были предметом специального исследования.

В клинической практике для диагностики ВМП широко применяют инструментальные методы обследования: ультразвуковое (УЗ) сканирование, гистероскопию, магнитно-резонансную томографию и др. Однако необходимо отметить разноречивость данных об информативности этих методов у больных с ВМП.

Лечение разных нозологических форм ВМП представляет сложную и далеко не решенную проблему. Проблема репродуктивного здоровья была и остается одной из самых важ-

ных в клинической практике [1, 4]. Внедрение в последние 20–25 лет эндоскопических методов внесло новые подходы к лечению больных с разными видами ВМП. В гинекологической практике стали применять мини-инвазивные, органосохраняющие гистерорезектоскопические (ГРС) вмешательства. Применение этих операций создает основу для формирования нового направления – функционально-щадящего лечения, обеспечивающего высокую точность диагностики и позволяющего сохранить детородный орган (матку).

Таким образом, высокая частота разных видов ВМП у женщин репродуктивного возраста, трудности диагностики, возможность злокачественного перерождения, известные сложности в лечении позволяют относить эту патологию к числу важнейших проблем современной гинекологии.

Цель исследования – изучение и оценка белков-регуляторов апоптоза и пролиферации клеток у больных репродуктивного возраста с различной ВМП.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные комплексного обследования 87 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $43,8 \pm 3,27$ года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г. с различной ВМП.

Критериями включения в исследование были репродуктивный возраст пациенток (от 18 до 49 лет) и наличие у них ВМП: гиперплазия эндометрия, полип тела матки или СМММ. Критериями невключения являлись возраст млад-

ше 18 или старше 49 лет, наличие беременности и/или лактации, острых воспалительных заболеваний органов малого таза, наличие у пациентки ВМП, требующей выполнения радикального хирургического вмешательства (гистерэктомии), онкологический процесс, тяжелая экстрагенитальная сопутствующая патология, наличие аутоиммунных или психических заболеваний, проведение гормональной терапии в течение 1 мес до госпитализации.

Всем женщинам проведено общеклиническое обследование, комплексное инструментальное обследование (УЗ-исследование органов малого таза; гистероскопия и/или ГРС с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия, а также морфологическое исследование биоптатов).

УЗИ выполняли на УЗ-аппарате Voluson S10 (Корея) с использованием трансвагинального датчика 5 МГц.

Визуализацию внутренней поверхности матки проводили с помощью эндоскопического оборудования фирмы Storz (Германия). При выполнении электрохирургической биполярной ГРС-технологии в качестве жидкости для расширения полости матки применяли 0,9% раствор NaCl. Аппаратный поток жидкости составлял 400 мл/мин, аппаратное давление подаваемой жидкости – 150 мм рт. ст. Все операции проводили под общим обезболиванием.

Для исследования белков – регуляторов апоптоза и факторов роста до выполнения операции у больных произведен забор крови из локтевой вены. В плазме крови определяли концентрацию белков, участвующих в активации внешнего пути апоптотической гибели клеток: растворимый Fas (sFas), растворимый Fas-лиганд (sFasL), лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли – ФНО (TRAIL). Исследовали также содержание факторов роста, таких как основной фактор роста фибробластов (FGF 2), фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор стволовых клеток (SCF). Проводили мультиплексный анализ на платформе Luminex 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel. Результаты полученных исследований выражали в пг/мл и нг/мл.

Морфологическое исследование удаленных тканевых образований являлось референтным тестом диагностики ВМП. Исследование операционного материала производили в отделе патологической анатомии института. Морфологическую картину интерпретировали в соответствии с гистологической классификации опухолей женской половой системы – World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (2014 г.) [16, 17].

В зависимости от результатов морфологического исследования больные распределены на 4 группы: 1-ю группу составили 20 (22,9%) пациенток, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия (ГЭ) без атипии; во 2-ю группу вошли 44 (50,6%) пациентки с полипами эндометрия (ПЭ); в 3-ю группу отнесены 16 (18,4%) пациенток с сочетанным поражением – ПЭ на фоне ГЭ без атипии; 4-ю группу составили 7 (8,0%) женщин с СМММ, у которых диагностирована СМММ 0–II типа в соответствии с Европейской гистероскопической классификацией субмукозных узлов с размером узла до 3,5 см.

В группу сравнения для оценки показателей апоптоза лимфоцитов крови включены 20 здоровых женщин (ЗЖ) репродуктивного возраста.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. При сравнении показателей применяли

критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принят как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая диагностика различной ВМП базируется на учете совокупности жалоб, данных общего и гинекологического анамнезов, гинекологического исследования, а также результатов применения дополнительных инструментальных методов.

Клинические проявления ВМП чрезвычайно вариабельны и зависят от возраста пациенток, длительности заболевания, сопутствующих генитальных и экстрагенитальных патологий. Большинство (48,0–55,2%) пациенток поступили в институт с клиникой аномальных маточных кровотечений из половых путей. Это согласуется с данными литературы о причинах госпитализации больных в отделение ургентной гинекологии [3]. У 12 женщин из 1-й наблюдаемой группы ВМП проявлялись в виде обильных менструальных кровотечений (ОМК), тогда как 6 беспокоили межменструальные кровяные выделения (ММКВ); 10 пациенток из 2-й группы жаловались на ОМК, а 2 больные отмечали ММКВ. В 3-й группе больных жалобы на ОМК отмечали 10 пациенток, а 4 женщин беспокоили ММКВ. В 4-й группе больных ОМК отмечали 3 пациентки, а у 1 женщины возникали ММКВ. Боли в нижних отделах живота отмечали 14 (16,1%) больных с ВМП. Схваткообразные боли в низу живота периодически беспокоили 9 (10,3%) пациенток, причем 6 больных были из 2-й группы. Следует отметить, что 8 (9,2%) женщин предъявляли жалобы на вторичное бесплодие.

Для уточнения клинического диагноза проводили обследование больных с помощью современных инструментальных методов: трансвагинального УЗИ органов малого таза в 2D- и 3D-режимах, а также гистероскопии и/или ГРС с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия.

При подозрении на ГЭ особое внимание обращали на толщину и структуру срединного М-эхо в сопоставлении полученных данных с параметрами, характерными для определенного возраста, фазы менструального цикла [4, 18].

Диагностическими признаками ПЭ являлись локальное либо равномерное (при больших полипах) утолщение М-эхо, наличие включений в структуре М-эхо, повышенной либо неравномерной эхогенности округлой или овоидной формы. Точность диагностики возрастала при применении доплеровского исследования (в 30% наблюдений в структуре описанного включения в эндометрии регистрировали эхо-сигналы входящего кровотока).

Необходимо напомнить, что в силу разрешающих способностей эхография позволяет оценивать визуализируемые изменения только на тканевом уровне, тогда как точная диагностика ГЭ возможна только при морфологическом исследовании, а в некоторых случаях для исключения онкологического процесса следует выполнять иммуногистохимическое исследование материала. Руководствуясь данными положениями, делали заключение о наличии ГЭ у больных без ее детализации. Информативность метода в диагностике разных нозологических форм гиперпластических процессов эндометрия составила $77,0 \pm 4,53\%$.

Диагностическая гистероскопия выполнена всем больным. Визуальный осмотр стенок полости матки при 5–7-кратном увеличении позволяет с высокой точностью обнаружить ВМП, определить точную локализацию и распространенность процесса, проводить прицельную биопсию из подозрительных на злокачественный процесс участков, а также оценивать качество выполненного выска-

Таблица 1. Концентрация в плазме крови белков, участвующих в регуляции внешнего пути индукции апоптоза клеток у пациенток с ВМП

Table 1. Plasma concentration of proteins involved in the regulation of the external pathway of cell apoptosis induction in intrauterine pathology patients

Группы больных	sFas, нг/мл	sFasL, нг/мл	TRAIL, нг/мл
	Me (Q ₁ ; Q ₃); p*		
ГЭ без атипии (n=20)	1,23 (0,72; 1,79); p=0,030	41,0 (12,6; 71,9); p=0,076	206 (172; 231); p=0,010
ПЭ (n=44)	1,43 (0,89; 1,91); p=0,002	32,3 (11,5; 50,9); p=0,002	192 (149; 221); p=0,001
ГЭ + ПЭ (n=16)	1,50 (1,12; 1,73); p=0,002	22,1 (10,7; 40,8); p=0,009	185 (125; 253); p=0,028
Лейомиома матки (n=7)	0,82 (0,75; 1,04); p=0,808	57,8 (21,9; 69,4); p=0,464	265 (247; 320); p=0,431
Здоровые женщины (n=20)	0,82 (0,74; 1,07)	61,1 (43,1; 80,9)	247 (210; 283)

*Здесь и далее в табл. 2: p – уровень значимости отличий по критерию Манна–Уитни.

бливания эндометрия [1, 3, 4]. У 67 пациенток после диагностики ПЭ и СМММ произведена ГРС.

ПЭ – опухолевидное образование доброкачественной природы, представляющее собой разрастание сосудов базального слоя эндометрия, формирующее ножку полипа, покрытого эпителием, как правило, без признаков функциональной активности [16]. Полип является очаговым поражением и визуализируется в виде эпителиально-стромального выроста среди, как правило, неизмененного эндометрия. Полноценное удаление ПЭ (с базальным слоем эндометрия в месте его локализации) возможно только при использовании ГРС с петлевым электродом [1, 4]. Петлю электрода подводят к основанию полипа и срезают полип вместе с основанием до мышечного слоя. Такая методика резекции оптимальна и создает минимальный риск рецидива локального гиперпластического процесса в будущем.

У всех больных исследуемой группы с СМММ 0–II типа по классификации K. Wamsteker и S. DeBlok (1993 г.) выполнено одномоментное удаление миоматозного узла. Среднее время операции составило 21±3,4 мин. Размеры узла колебались от 8 до 35 мм и в среднем составили 29,0±1,8 мм. Выполнение ГРС-операций позволило значительно снизить травматизм оперативных вмешательств и повысить эффективность лечения ВМП.

Этап обследования завершался интерпретацией полученных результатов исследования, формулировкой окончательного диагноза, после чего определяли тактику дальнейших лечебно-диагностических мероприятий.

В основе патогенетического развития разных видов ВМП у женщин репродуктивного возраста лежат не только гормональные механизмы, но и дисбаланс факторов пролиферации и апоптоза клетки [8]. В ранее проведенных исследованиях нами установлено нарушение цикличности и снижение уровня апоптотической гибели клеток эндометрия у больных с ГЭ без атипии [19]. При этом нарушение регуляции апоптоза может иметь проявления системного характера.

Результаты настоящего исследования некоторых белков, участвующих в активации внешнего пути апоптоза клеток в плазме крови пациенток с некоторыми формами ВМП, представлены в табл. 1. У пациенток с ГЭ без атипии, ПЭ и при сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ в плазме крови статистически значимо увеличена концентрация sFas. Экспрессируемый на поверхности клеток рецептор Fas участвует в проведении сигнала к индукции апоптотической гибели. Присутствующий в свободной форме в плазме кро-

Таблица 2. Концентрация факторов роста в плазме пациенток с ВМП

Table 2. Plasma concentration of growth factors in intrauterine pathology patients

Группы больных	FGF2, нг/мл	HGF, пг/мл	SCF, пг/мл
	Me (Q ₁ ; Q ₃); p		
ГЭ без атипии (n=20)	228 (32; 389); p=0,068	515 (305; 592); p=0,963	152 (107; 225); p=0,547
ПЭ (n=44)	169 (38; 346); p=0,004	405 (262; 534); p=0,111	139 (113; 175); p=0,130
ГЭ + ПЭ (n=16)	153 (38; 313); p=0,012	358 (203; 499); p=0,053	133 (102; 141); p=0,102
Лейомиома матки (n=7)	284 (199; 420); p=0,607	445 (358; 528); p=0,498	116 (108; 136); p=0,006
Здоровые женщины (n=20)	353 (265; 452)	502 (437; 553)	171 (132; 193)

ви Fas играет роль ловушки и препятствует запуску апоптоза клеток. FasL фиксирован на клеточной поверхности или находится в растворенной форме и выступает в качестве активатора апоптоза клеток. В плазме крови пациенток с ПЭ и при сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ уровень sFasL снижался в 2–3 раза по сравнению с его содержанием у здоровых женщин. Уровень еще одного запускающего апоптоз клеток цитокина – TRAIL – также был статистически значимо снижен у женщин с ГЭ без атипии, ПЭ и при сочетании этих патологий. Следует отметить, что у пациенток с СМММ исследуемые белки, участвующие в регуляции апоптоза, соответствовали показателям здоровых женщин.

Исследование концентрации некоторых факторов роста в плазме крови пациенток с некоторыми формами ВМП представлено в табл. 2.

Выявлено значимое снижение содержания основного фактора роста фибробластов у пациенток с ПЭ, при развитии сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ, а также снижение концентрации SCF у пациенток с миомой матки. Факторы роста участвуют в процессах поддержания клеточного гомеостаза наряду с факторами апоптоза. Увеличение концентрации факторов роста описано при опухолевых заболеваниях, в том числе при раке эндометрия [12]. Стоит указать, что в нашем наблюдении отмечалось, напротив, снижение содержания факторов роста в плазме крови пациенток, что, вероятно, связано с нарушением процессов восстановления тканей.

Заключение

Таким образом, диагностика различной ВМП далека от своего совершенства. Комплексное применение дополнительных инструментальных методов позволяет получить ценную информацию о состоянии матки, способствует повышению точности диагностики различных нозологических форм ВМП. ГРС-удаление разных видов ВМП является методом функциональной реконструктивно-пластической мини-инвазивной хирургии, позволяющим сохранять репродуктивную и менструальную функции пациенток.

В результате проведенного исследования отмечено, что у пациенток с ГЭ без атипии и ПЭ имеется нарушение регуляции клеточного гомеостаза за счет нарушения баланса факторов апоптоза и пролиферации клеток. Снижение концентрации факторов, инициирующих апоптоз, на фоне увеличения sFas, играющего роль «ловушки», сопровождается нарушением индукции программируемой гибели клеток эндометрия. При этом снижение факторов, активирующих апоптоз клеток, может быть обусловлено снижением факторов роста, участвующих в процессах физиологической

регенерации. У пациенток с СМММ изменений регуляции апоптотической гибели клеток не выявлено. В то же время показано снижение фактора роста стволовых клеток.

Анализ полученных результатов является основанием для продолжения исследований у больных с разными видами ВМП после проведенного оперативного лечения и восстановления менструального цикла на этапе амбулаторного наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Savel'eva GM, Serov VN, Sukhikh GT. Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendatsii. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Kulakov VI, Manukhin IB, Savel'eva GM. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
3. Дамиров М.М. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: БИНОМ, 2021 [Damirov MM. Giperplasticheskie protsessy endometrii. Moscow: BINOM, 2021 (in Russian)].
4. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Ссылка активна на 19.08.2024 [Giperplaziia endometrii. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Accessed: 19.08.2024 (in Russian)].
5. Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М. 2015 [Adamian LV. Sochetannye dobrokachestvennye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziia endometrii). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. Moscow. 2015 (in Russian)].
6. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Berlev IV, Bershtein LM, Urmancheeva AF. Rak endometrii. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
7. Шрамко С.В. Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М. 2019 [Shramko SV. Proliferativnye zabolevaniia matki: kliniko-immunologicheskie i molekuliarno-geneticheskie kriterii personalizatsii lechebnoi taktiki. Avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2019 (in Russian)].
8. Driák D, Dvorská M, Švandov I, et al. Changes in expression of some apoptotic markers in different types of human endometrium. *Folia Biologica (Czech Republic)*. 2011;57(3):104-11. PMID:21888833
9. Ohara N, Morikawa A, Chen W, et al. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells. *Reprod Sci*. 2007;14(Suppl. 8):20-7. DOI:10.1177/1933719107311464
10. Bozdoğan Ö, Atasoy P, Ereku S, et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(4):375-82. DOI:10.1097/00004347-200210000-00007
11. Gottwald L, Szwalski J, Piekarski J, et al. Membrane expression of the death ligand trail receptors DR4 and DR5 in the normal endometrium, endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(5):512-8. DOI:10.3109/01443615.2013.790886
12. Dai H, Zhao S, Xu L, et al. Expression of Efr, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol Rep*. 2010;23(3):795-9. PMID:20127022
13. Gottwald L, Pasz-Walczak G, Piekarski J, et al. Membrane expression of trail receptors DcR1 and DcR2 in the normal endometrium, endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(4):346-9. DOI:10.3109/01443615.2014.889667
14. Манько В.М., Девришов Д.А. Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы. М.: Агровет, 2011 [Man'ko VM, Devrishov DA. Veterinarnaia immunologiya. Fundamental'nye osnovy. Moscow: Agrovvet, 2011 (in Russian)].
15. Gottwald L, Piekarski J, Kubiak R, et al. Membrane expression of TRAIL receptors DR4, DR5, DcR1 and DcR2 in the normal endometrium, atypical endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma: A tissue microarray study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):889-99. DOI:10.1007/s00404-013-2840-x
16. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2015 [Andreeva IuYu, Frank GA. Opukholi tela i sheiki matki. Morfologicheskaya diagnostika i genetika. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015 (in Russian)].
17. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
18. Демидов В.Н., Гус А.И. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 4. Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Практическое пособие. М.: БИНОМ, 2016 [Demidov VN, Gus AI. Ekhografiia organov malogo taza u zhenshchin. Vyp. 4. Patologiia polosti matki i endometrii. VMK. Prakticheskoe posobie. Moscow: BINOM, 2016 (in Russian)].
19. Боровкова Н.В., Дамиров М.М., Олейникова О.Н., и др. Исследования апоптоза клеток эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия*. 2023;4(54):160-9 [Borovkova NV, Damirov MM, Oleinikova ON, et al. Studies of endometrial cell apoptosis in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Herald of Tver State University. Series: Chemistry*. 2023;4(54):160-9 (in Russian)]. DOI:10.26456/vtchem2023.4.20

Статья поступила в редакцию /

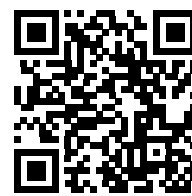
The article received:

27.08.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU